



Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Departamento de Farmácia

Jéssica Keller Lopes Prudêncio

**LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO SOBRE O USO CLÍNICO DE
ANTIEPILÉTICOS NO TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA POR COCAÍNA.**

Orientadora: Profª Drª Marília Barros

BRASÍLIA

junho / 2019



Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Departamento de Farmácia

Jéssica Keller Lopes Prudêncio

**LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO SOBRE O USO CLÍNICO DE
ANTIEPILÉTICOS NO TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA POR COCAÍNA.**

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Marília Barros

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao curso de graduação em Farmácia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia

BRASÍLIA

junho / 2019

Agradecimentos

A Deus, por me proporcionar, todos os dias, condições de estar concluindo mais essa etapa da minha vida.

Aos meus pais, Rosa e Prudêncio, por todo esforço para que eu pudesse concluir minha graduação com calma e dedicação, além de todo amor e carinho. E á toda minha família no geral.

Ao meu irmão, Renan, que sempre vai ser meu exemplo de homem e, que sempre esteve ao meu lado em tudo.

A minha amiga Alyne, que conheci praticamente no começo da minha graduação, e que sempre me apoiou, incentivou, ensinou, e é o meu maior presente que a UnB me deu.

Ao meu amor, Paulo Henrique, por sempre acreditar em mim, por ser meu parceiro em tudo, sempre com paciência, carinho, leveza e uma energia sem igual.

Aos meus amigos de vida, Leandro, Rafael, Raíssa, Ana Luíza, Maria Clara, Daenia Rafaell, Kelmington, Jorge, Leonardo, por estarem comigo em todos os momentos e por acreditarem no meu potencial.

A minha orientadora Marilia, por aceitar realizar esse trabalho, por estar sempre disposta a ajudar e ensinar, sendo uma verdadeira orientadora.

Gratidão a todos vocês é a palavra que define.

Lista de abreviaturas

AMPA – α - amino-3- hidroxí-5-metil-4-isoxazolpropionico

AQUA - Grupo de Automação, Quimiometria e Química Ambiental

BE – Benzoilecgonina

CBZ – carbamazepina

CREB - *Cyclic-AMP response-element-binding protein*

CREST - *Cocaine Rapid Efficacy and Safety Trial*

DSM-V - Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais - versão 5

EEG - Eletroencefalograma

GABA – Ácido gama-aminobutírico

Na⁺ - Sódio

NAc - Núcleo *accumbens*

NMDA - N-metil D-Aspartato

ONU - Organização das Nações Unidas

SNC - Sistema Nervoso Central

TOP – topiramato

UnB – Universidade de Brasília

VTa - Área tegmental ventral

Lista de tabelas

Tabela 1. Antiepiléticos utilizados nos ensaios clínicos para o tratamento da dependência por cocaína durante os anos de 1993 a 2018, segundo os critérios metodológicos adotados no presente trabalho.....	19
Tabela 2. Lista dos parâmetros analisados nos ensaios clínicos para o tratamento da dependência por cocaína.....	21
Tabela 3. Resultado do tratamento farmacológico, por medicamento utilizado, nos ensaios clínicos avaliados entre 1993 e 2018 para o tratamento da dependência por cocaína.....	21
Tabela 4. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram a carbamazepina com medicamento para o tratamento da dependência por cocaína.....	23
Tabela 5. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram o topiramato como medicamento para o tratamento da dependência por cocaína.....	25
Tabela 6. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram o gabapentina como medicamento para o tratamento da dependência por cocaína.....	28
Tabela 7. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram o tiagabina como medicamento para o tratamento da dependência por cocaína.....	30

Resumo

A dependência por cocaína é um problema de saúde pública em vários países, incluindo o Brasil. Apesar desse psicoestimulante ter um alto potencial de causar dependência, ainda não existe um protocolo farmacoterapêutico clínico seletivo e específico, como o de outras drogas de abuso. Com isso, vários estudos vêm sendo realizados para avaliar quais medicamentos podem potencialmente aumentar a abstinência por cocaína, reduzindo assim, o desejo e o consumo dessa substância. Assim, o presente estudo teve como intuito realizar um levantamento bibliográfico dos ensaios clínicos realizados nos últimos 25 anos sobre o uso de antiepiléticos no tratamento clínico da dependência por cocaína. O uso desse tipo de fármaco, nesse contexto, está baseado na hipótese de que a cocaína induz um efeito de *kindling*, o qual está relacionado à *fissura* pela droga. Assim, acredita-se que os antiepiléticos possam reduzir esse efeito, além do fato da neurotransmissão GABAérgica poder reduzir os efeitos reforçadores causados por essa droga de abuso. Via uma busca nas bases de dados *Cochrane*, *PubMed* e *Web of Science* foram selecionados artigos publicados que atendessem a critérios pré-estabelecidos. Assim, foram selecionados 17 ensaios clínicos realizados entre 1993 e 2018, os quais avaliaram seis medicamentos antiepiléticos distintos. A carbamazepina foi o medicamento mais analisado. O topiramato e a tiagabina foram os fármacos que obtiveram mais resultados positivos. Contudo, vale destacar que houve divergência entre as metodologias empregadas em cada ensaios, os tipos de usuários incluídos no estudo que não representavam a totalidade dos usuários de cocaína, além dos parâmetros avaliados. Portanto, ainda é necessário realizar mais estudos, com metodologias e parâmetros padronizados, tamanho amostral maior e heterogêneo, para se verificar melhor a eficácia do uso de antiepiléticos, principalmente o topiramato e a tiagabina, no tratamento da dependência por cocaína.

Palavras-chave: cocaína; tratamento; antiepiléticos; revisão bibliográfica

Sumário

1. Introdução	08
1.1 Aspectos gerais sobre a dependência	08
1.2 Critérios diagnósticos dos transtornos do uso de substâncias	09
1.3 Dependência por cocaína	10
1.4 Tratamento clínico da dependência por cocaína	11
2. Justificativa	15
3. Objetivo	16
4. Metodologia	17
5. Resultados e discussão	18
5.1 Análise geral	18
5.2 Análise por medicamento	22
5.2.1 Carbamazepina (CBZ)	22
5.2.2 Topiramato (TOP)	25
5.2.3 Gabapentina	28
5.2.4 Tiagabina	30
5.3 Uso de antiepilético na dependência por cocaína	32
6. Conclusões	34
7. Referências	36

1. Introdução

1.1. Aspectos gerais sobre a dependência

A dependência pode ser definida como a perda do controle sob o uso de uma substância, ou uma busca compulsiva e administração da droga, mesmo com consequências adversas. Sua causa está associada às ações da droga no sistema nervoso central (SNC) e, geralmente, requer exposições repetidas. Esse processo é influenciado tanto pelos aspectos genéticos do indivíduo, quanto pelo contexto psicológico e social em que ocorre o uso da droga (NESTLER, 2001). Depois de adquirida, a dependência pode vir a ser uma condição vitalícia, na qual o usuário demonstra *fissura*, tolerância, sensibilização e/ou aumento do risco de recaída após anos e até décadas de abstinência. Isso significa que a droga gera mudanças duradouras no cérebro, as quais são responsáveis pelos comportamentos de longa duração (NESTLER, 2001).

Para entender a dependência é preciso conhecer as regiões do SNC em que as drogas de abuso atuam. Mesmo existindo diferentes tipos de mecanismo de ação responsáveis pelos efeitos da droga, esses convergem em circuitos neurais comuns. Dentre esses, destaca-se a ativação do sistema neurotransmissor dopaminérgico mesocorticolímbico. Essa ativação envolve o aumento do disparo de neurônios dopaminérgicos na área tegmental ventral (VTA) do mesencéfalo e um subsequente aumento na dopamina liberada no núcleo *accumbens* (NAc) e em regiões do córtex pré-frontal (NESTLER, 2001). A via VTA-NAc está relacionada com motivação, mecanismos de reforçamento, e respostas ao estresse, via estimulações intensas e repetidas nesses neurônios (NESTLER e cols., 1993).

Contudo, a dependência envolve mudanças cerebrais além da VTA e do NAc. O desejo persistente pela droga e a recaída podem ser desencadeados pela exposição a ambientes e estímulos associados ao uso de drogas no passado e por estresse. Esse

fatores, embora parcialmente mediados pela via VTA-NAc, parecem envolver plasticidade em estruturas que medeiam respostas aprendidas ou condicionadas, tais como a amígdala, o hipocampo e o córtex pré-frontal (NESTLER, 2001).

De fato, a exposição repetida as drogas de abuso pode causar mudanças na transcrição de genes específicos. Tais alterações parecem interferir na atividade neuronal, levando a mudanças comportamentais. Dentre os vários fatores de transcrição já identificados, dois se destacam na dependência: a proteína de ligação ao elemento responsivo do cAMP (CREB - *cyclic-AMP response-element-binding protein*) e o Δ fosB (NESTLER, 2001).

1.2. Critérios diagnósticos dos transtornos do uso de substâncias

Segundo o DSM-V (Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais, 2013), alguns critérios são utilizados para se definir os transtornos relacionados ao uso de substâncias. Resumidamente, a dependência refere-se a um padrão problemático do uso de substâncias, levando ao comprometimento ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado por pelo menos dois dos seguintes critérios, ocorrido durante um período de 12 meses. Dentre os critérios estão: (1) tolerância, em que se tem necessidade de maiores quantidades da substância para ter o efeito desejado ou redução do efeito com o uso da mesma quantidade da substância; (2) síndrome de abstinência, sintomas apresentados na ausência da substância; (3) esforços malsucedidos no sentido de reduzir ou controlar o uso da substância; e (4) consumo em maiores quantidades ou por um período mais longo do que o pretendido, gastando-se mais tempo em atividades para a obtenção e utilização da substância. Além disso, pode ocorrer a *fissura*, que é um intenso desejo ou impulso para consumir a substância.

1.3. Dependência por cocaína

A cocaína é o principal alcalóide do arbusto da *Erythroxylon coca*, que é encontrado ao leste dos Andes e acima da Bacia Amazônica (MARQUES, 1999). Possui uma história de uso muito vasta, mesmo que o alcalóide em si não tenha sido extraído e identificado até a metade do século XIX (WEISS e cols., 1994). Desde a antiguidade, o uso das folhas possui razões religiosas ou relaciona-se ao aumento da capacidade de trabalho devido à ação psicoativa proporcionada pela cocaína. A antiga prática de mascar as folhas é reconhecida ainda hoje por diminuir ou tirar a fome e a fadiga (GOLD, 1993). Além da cocaína, concentrações de tiamina, riboflavina e ácido ascórbico estão presentes na folha. A fórmula exata de sua estrutura química foi descoberta em 1898. Além disso, a cocaína atua como vasoconstritor e compostos similares são utilizados hoje como anestésico local sem os seus efeitos estimulantes (FERREIRA e cols., 2001).

Devido as suas propriedades psicoativas, ao se fazer o uso de cocaína alguns dos principais efeitos comportamentais e fisiológicos que aparecem após dose única, e que desaparecem em minutos ou horas, são: euforia, sensação de bem-estar, autoconfiança elevada, agressividade, maior libido, aceleração do pensamento, distúrbios do sono, excitação motora e anorexia. Já com o uso prolongado, os principais efeitos e prejuízos são: irritabilidade, alucinação, ansiedade, medo, paranoia, tolerância e dependência (SOFUOGLU e cols., 2005).

Após a administração da cocaína (por via oral, intranasal, intravenosa e inalatória), a mesma é rapidamente distribuída para o SNC e depois para outros tecidos, e metabolizada por enzimas hepáticas e séricas em metil éster ecgonina, e por hidrólise não-enzimática em benzoilecgonina (JATLOW, 1998). Além disso, são formados, em pequena quantidade, ecgonina e norcocaína (metabólito biologicamente ativo),

produzidos por desmetilação via enzimas hepáticas. A eliminação é hepática, a excreção dos metabólitos é renal, e o tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) é de 0,5 a 1,5 h para a cocaína, 3 a 4 h para o metil éster ecgonina e de 4 a 7 h para a benzoilecgonina (CARRERA e cols., 2004).

A cocaína atua via bloqueio da recaptação de dopamina, podendo agir também sobre a noradrenalina e serotonina, o que resulta no acúmulo desses neurotransmissores na fenda sináptica. As células do NAc responsivas à dopamina, parecem ser o local mais importante dos efeitos psicoestimulantes da cocaína. Quando estimuladas por essa droga, desencadeiam sensações de prazer mais intensas do que quando estimuladas em atividades normais (NESTLER, 2005). Além disso, via amígdala, a cocaína consegue gerar memórias associativas entre pessoas e locais com essa sensação de prazer. Isso leva a crer que a exposição repetida à cocaína altera essas células de tal forma que a memória inconsciente e o desejo, associados aos estímulos ambientais, são convertidos em comportamentos do tipo compulsivos. A cocaína também atua no córtex pré-frontal, que leva o usuário a não conseguir abrir mão do prazer/recompensa da administração da droga a fim de evitar as consequências negativas de sua ausência (NESTLER, 2005).

1.4. Tratamento clínico da dependência por cocaína

Na prática clínica, o tratamento da dependência por cocaína se dá pela desintoxicação e ajuda ao usuário em resistir ao forte desejo de reiniciar o uso compulsivo da droga. Os programas de reabilitação, que incluem psicoterapia individual e em grupo, possibilitam uma melhora (GORODETZKY e cols., 2011), mas nem sempre são muito eficazes. Assim, há um grande interesse em desenvolver um fármaco para o tratamento dos dependentes, porém ainda não há um medicamento específico para a dependência por cocaína (MINOZZI e cols., 2015). Alguns medicamentos são

utilizados para diminuir os sintomas da abstinência e seu efeito depende de cada indivíduo.

Alguns estudos têm avaliado a utilização de agonistas GABAérgicos, como os antiepiléticos, no tratamento da dependência por cocaína (KUSHNER, 1999). Esses medicamentos potencializam a inibição mediada pelos receptores GABA_A, além de bloquearem canais de sódio e cálcio voltagem-dependentes. Além disso, alguns desses medicamentos antagonizam receptores NMDA (N-metil D-Aspartato) e AMPA (α -amino-3- hidroxí-5-metil-4-isoxazolpropionico) para glutamato, o que pode contribuir para a proteção contra convulsões (JOHNSON e cols., 2013). A potencialização da capacidade inibitória do GABA (ácido gama-aminobutírico) e a inibição dos receptores de glutamato parecem diminuir os níveis extracelulares de dopamina induzido pela cocaína, reduzindo assim a propriedade reforçadora da droga e sua administração (ROGAWSKI e cols., 2004).

Compreender a farmacodinâmica e farmacocinética dos fármacos antiepiléticos proporciona intervenções mais específicas para o tratamento da dependência de acordo com os sinais e sintomas de cada usuário:

- a) *Fenitoína*: A fenitoína atua diretamente sobre os canais de sódio (Na^+), diminuindo a velocidade de recuperação do canal de seu estado inativo para o estado de repouso (GOLAN, 2009). Ao aumentar o período refratário do neurônio, a fenitoína aumenta o limiar para o disparo de potenciais de ação e impede um disparo neuronal excessivo. Além disso, a fenitoína impede a rápida propagação dos disparos para outros neurônios (ROGAWSKI e cols., 2004).
- b) *Carbamazepina*: Atua como um bloqueador dos canais de Na^+ , diminuindo sua velocidade de recuperação do estado inativo para o estado de repouso (GOLAN, 2009). O efeito consiste em inibir o foco da epilepsia e em impedir a propagação

rápida da atividade a partir desse foco. Um metabólito da carbamazepina, a 10,11-epoxicarbamazepina, também atua ao retardar a recuperação dos canais de Na^+ e pode ser responsável por alguns dos efeitos terapêuticos do fármaco (ROGAWSKI e cols., 2004).

- c) *Gabapentina*: A gabapentina foi sintetizada como análogo estrutural do GABA, visando aumentar a inibição mediada por esse neurotransmissor (GOLAN, 2009). Em consonância com essa hipótese, foi constatado que a gabapentina aumenta o conteúdo de GABA em neurônios *in vitro* (ROGAWSKI e cols.). Todavia, o principal efeito antiepilético da gabapentina parece ocorrer via inibição dos canais de cálcio voltagem-dependente, resultando em uma menor liberação de neurotransmissores (SANDER, 2004).
- d) *Topiramato*: O topiramato bloqueia os canais de Na^+ , impedindo a despolarização contínua dos neurônios. Além disso, aumenta a frequência com que o GABA ativa os receptores GABA_A , levando a um maior influxo de íons cloreto. Porém, a forma de interação do fármaco com o receptor ainda não está bem elucidada. Além disso, inibe os receptores AMPA para glutamato. Assim, é possível que o topiramato potencialize a atividade inibitória do GABA e diminua a ação dopaminérgica (JOHNSON e cols., 2013).
- e) *Tiagabina*: É utilizada no tratamento de convulsões parciais e foi selecionada para uso contra a dependência baseado na hipótese do mecanismo *kindling-like*. Na dependência, a tiagabina potencializa a neurotransmissão mediada por GABA, via bloqueio da recaptação desse neurotransmissor pelo neurônio pré-sináptico e pelas células da glia (WINHUSEN e cols., 2005). Neurônios GABAérgicos fazem parte do sistema mesolímbico de dopamina, e a ativação dos receptores GABA_b na VTA é conhecida por diminuir a atividade neuronal de dopamina no NAc. A tiagabina

potencializa os efeitos da inibição do GABA, e pode ser efetiva no bloqueio do aumento de dopamina extracelular induzido por cocaína no NAc, o que pode levar a uma diminuição da autoadministração dessa droga (WINHUSEN e cols., 2005).

- f) *Lamotrigina*: A lamotrigina é um anticonvulsivante que foi selecionado baseado na hipótese de que o mecanismo das convulsões *kindling-like* contribui para a dependência (BERGER e cols., 2005). A lamotrigina é diferente dos outros antiepiléticos tanto na sua estrutura, quanto no seu mecanismo. A ação da lamotrigina, nos canais de sódio sensíveis à voltagem, resulta na inibição da liberação de glutamato. Tem-se a hipótese de que aminoácidos excitatórios, como o glutamato, tem uma participação importante em manter a dependência, talvez por sua interação com a dopamina (BERGER e cols., 2005).

Os fármacos antiepiléticos exibem muitas propriedades farmacocinéticas em comum, visto que a maioria foi desenvolvida para administração oral e todos devem atingir o SNC. Muitos desses compostos são apenas ligeiramente hidrossolúveis. A absorção é, em geral, satisfatória, e 80 a 100% da dose administrada alcança a circulação sistêmica (FARROKH e cols., 2018). A maioria dos antiepiléticos (exceto a fenitoína) não se liga fortemente às proteínas plasmáticas. São eliminados principalmente por via hepática, muitos sendo convertidos em metabólitos ativos que também são eliminados pelo fígado. A depuração é relativamente lenta e por conseguinte muitos antiepiléticos possuem tempo de meia-vida de mais de 12 h. Vale ressaltar, ainda, que muitos dos antiepiléticos mais antigos são potentes indutores das enzimas microssômicas hepáticas (FARROKH e cols., 2018).

2. Justificativa

A dependência por cocaína é um grave problema social e de saúde pública, o qual vem crescendo a cada ano. De acordo com o Relatório Mundial sobre Drogas de 2018 da Organização das Nações Unidas (ONU), foram registrados 18 milhões de usuários de cocaína, além de um aumento nas áreas de cultivo de coca e um avanço no conhecimento da fabricação da droga nas principais áreas de produção (WORLD DRUG REPORT, 2018). Nesse mesmo relatório, que usou dados de 2015, o Brasil teve 65% de distribuição de cocaína no território, com relação a distribuição de outras drogas e, aproximadamente, 70 admissões para tratamento da dependência naquele ano (UNDOC - DRUG TREATMENT IN AMERICAS, 2016). Já no Distrito Federal, uma pesquisa, ainda em andamento, realizada pelo Grupo de Automação, Quimiometria e Química Ambiental (AQQUA) da Universidade de Brasília (UnB), constatou que o consumo de cocaína no DF foi de 1,5 toneladas no ano de 2012, sendo que a Asa Norte, o Varjão e o Lago Norte lideram o ranking desse consumo (PESQUISA DA UNB MAPEIA CONSUMO E ORIGEM DE DROGAS DO DF, 2012).

Os riscos associados a dependência por cocaína incluem: a infecção por HIV, hepatite B ou C, crimes ou violência social, além de encargos médicos, financeiro e/ou psicossociais. Portanto, um levantamento bibliográfico sobre uma possível farmacoterapia efetiva para o tratamento da dependência é importante para determinar se os medicamentos antiepiléticos são efetivos e seguros (SANGROULA e cols., 2017).

3. Objetivo

O presente trabalho teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico dos estudos clínicos já publicados em bases de dados na internet sobre o efeito de antiepiléticos no tratamento dependência por cocaína.

4. Metodologia

A metodologia empregada neste trabalho foi de uma revisão bibliográfica narrativa de artigos científicos publicados em inglês e/ou português, entre nas seguintes bases de dados disponíveis na internet: *Cochrane*, *PubMed* e *Web of Science*. As palavras-chave que foram utilizadas para busca inicial nessas bases de dados foram: *cocaine*, *addiction*, *drug treatment*, *antiepileptic* *cocaine+addiction*, *cocaine+addiction+drug treatment+antiepileptic*, *cocaine+antiepileptic* (i.e., cocaína, dependência, tratamento e antiepilético, cocaína+dependência, cocaína+dependência+tratamento+antiepilético, cocaína+antiepilético).

Para os artigos encontrados, foram aplicados os seguintes critérios de inclusão no presente trabalho de revisão: (1) ser um ensaio clínico; (2) avaliar usuários de cocaína; (3) ter administrado um medicamento antiepilético para tratamento da dependência; e (4) ter sido publicado no período de 1993 a 2018.

Dessa forma realizou-se a seleção e fichamento de informações relacionadas à pesquisa, com o objetivo de verificar se o tema abordado já foi estudado e publicados, quais suas variáveis e seus resultados (AMARAL, 2007).

5. Resultados e Discussão

5.1. Análise geral

De acordo com os critérios metodológicos adotados no presente trabalho, a busca de ensaios clínicos cobriu um período de 25 anos (1993 a 2018). Foram encontrados 23 ensaios clínicos e, após a leitura e análise, foram selecionados 17 que estavam de acordo com os critérios de busca do trabalho. Os outros oito ensaios foram excluídos pois avaliaram a associação de algum antiepilético com outro medicamento para o tratamento da dependência por cocaína, o que não se enquadrava nos objetivos do trabalho. Nos 17 ensaios incluídos, verificou-se que foram avaliados seis medicamentos antiepiléticos diferentes, os quais estão indicados abaixo na Tabela 1.

Todos os ensaios foram realizados nos Estados Unidos, e dos 17 ensaios, dois abrangeram dois antiepiléticos distintos no mesmo estudo: gabapentina e tiagabina (GONZALEZ e cols., 2007), e gabapentina e lamotrigina (BERGER e cols., 2005). Os estudos foram ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, e utilizaram um grupo placebo/controle para comparar com o medicamento a ser avaliado. As exceções foram os estudos de BERGER e cols. (2005) e WINHUSEN e cols. (2005), os quais utilizaram o desenho de estudo *Cocaine Rapid Efficacy and Safety Trial* (CREST), que é utilizado para fazer uma rápida triagem do número de medicamentos potencialmente úteis para o tratamento da dependência por cocaína. Cada ensaio CREST foi projetado para comparar vários medicamentos em um único ensaio clínico com um único placebo (LEIDERMAN e cols., 2005).

Tabela 1. Antiepiléticos utilizados nos ensaios clínicos para o tratamento da dependência por cocaína durante os anos de 1993 a 2018, segundo os critérios metodológicos adotados no presente trabalho.

Antiepilético	Nº de Ensaios Clínicos	Referência
carbamazepina	6	Montoya e cols., 1994 Cornish e cols., 1995 Hersh e cols., 1995 Campbell e cols., 1995 Halikas e cols., 1997 Campbell e cols., 2003
topiramato	4	Kampmam e cols., 2004 Kampmam e cols., 2013 Johnson e cols., 2013 Umbricht e cols., 2014
gabapentina	3	Berger e cols., 2005 Bisaga e cols., 2006 Gonzalez e cols., 2007
tiagabina	3	Winhusen e cols., 2005 Winhusen e cols., 2007 Gonzalez e cols., 2007
lamotrigina	2	Berger e cols., 2005 Brown e cols., 2012
fenitoína	1	Crosby e cols., 1996
Total de ensaios	19	

A via de administração utilizada foi a oral, com exceção do estudo de CAMPBELL e cols. (1995), que utilizou a via intravenosa. Apesar da via de administração intravenosa ter uma maior absorção do medicamento, a via oral facilita a avaliação da adesão ao tratamento e a voluntariedade do indivíduo ingerir o medicamento, além de ser a via mais utilizada fora do ambiente hospitalar, o que favorece a autonomia do indivíduo.

Além disso, dois estudos fizeram a avaliação do antiepilético estudado em indivíduos que também faziam uso de metadona para tratar a dependência simultânea por cocaína e opioides (UMBRICHT e cols., 2014; GONZALEZ e cols., 2007). A metadona é a primeira opção para o início da farmacoterapia dos indivíduos

dependentes de opioides. Um outro estudo foi realizado com indivíduos com dependência por álcool e cocaína, uma comorbidade bastante comum entre os usuários de drogas de abuso (KAMPMAM e cols., 2013).

Os ensaios variaram em termos dos parâmetros avaliados. A Tabela 2 traz uma lista dos parâmetros que foram avaliados nos ensaios clínicos analisados no presente trabalho, categorizados como: “fisiológicos” – onde são quantificados sinais elétricos e/ou químicos em resposta à exposição ao antiepilético e a cocaína, ou a fatores associados à droga; “psicológicos” – sinais e sintomas comportamentais apresentados pelo indivíduo devido ao uso da cocaína, e em resposta ao uso do antiepilético; “do tratamento medicamentoso” – referentes a segurança, e os efeitos do fármaco antiepilético usado no tratamento. Juntos, esses parâmetros possibilitam entender e identificar melhor a eficácia do antiepilético avaliado no ensaio clínico.

Com base nos parâmetros avaliados em cada ensaio, foi observado um efeito positivo em vários estudos para o uso de um antiepilético para o tratamento da dependência por cocaína, quando comparado aos efeitos vistos com uso do placebo/controle. De acordo com os autores dos ensaios clínicos que classificaram seus estudos como positivos, esse resultado se deu, principalmente, pela apuração da urinálise dos metabólitos de cocaína, do tempo de adesão ao tratamento, da redução da *fissura* e do número de efeitos colaterais observados. Os resultados dos tratamentos farmacológicos usados estão descritos abaixo na Tabela 3.

Tabela 2. Lista dos parâmetros analisados nos ensaios clínicos para o tratamento da dependência por cocaína.

Categoria	Parâmetro Avaliado
Fisiológicos	urinálise para os metabólitos
	arritmia sinusal respiratória
	eletroencefalograma (EEG)
Psicológicos	tempo de adesão ao tratamento medicamentoso
	auto-relato para <i>fissura</i>
	escala de <i>fissura</i>
	questionário para <i>fissura</i>
	questionário de depressão e ansiedade
	escala de classificação para a retirada de opióides
	apresentação de sintomas maníacos e/ou depressivos
	sintomas de retirada de cocaína
Do tratamento medicamentoso	escala de impressão global clínica
	níveis séricos do medicamento
	efeitos colaterais do medicamento
	segurança do medicamento (sinais vitais, exames laboratoriais, eletrocardiograma)

Tabela 3. Resultado do tratamento farmacológico, por medicamento utilizado, nos ensaios clínicos avaliados entre 1993 e 2018 para o tratamento da dependência por cocaína.

Antiepilético	Nº de ensaios clínicos	Resultado do tratamento medicamentoso	
		Positivo	Sem efeito
carbamazepina	6	1	5
topiramato	4	3	1
gabapentina	3	0	3
tiagabina	3	2	1
lamotrigina	2	0	2
fenitóina	1	1	0
Total	19	7	12

5.2. Análise por medicamento

Foram identificados seis antiepiléticos distintos no tratamento da dependência por cocaína (Tabela 3). Para poder se fazer uma melhor análise comparativa, foram analisados apenas aqueles fármacos com, pelo menos, três ensaios clínicos realizados.

5.2.1. Carbamazepina (CBZ)

Foram realizados seis ensaios clínicos usando a CBZ (Tabela 4). Esse fármaco foi administrado por via oral, exceto no estudo de CAMPBELL e cols. (1995) que utilizou a via intravenosa em pacientes que faziam parte de um programa de tratamento ambulatorial de cocaína. Nesse mesmo ensaio, a dose de CBZ variou para cada paciente, sendo ajustada conforme a tolerância aos efeitos colaterais. Já nos outros cinco ensaios clínicos, a dose variou de 200 (CORNISH e cols., 1995), a 800 mg/dia (HALIKAS e cols., 1997; CAMPBELL e cols., 2003) sendo titulada ao longo das semanas de tratamento até atingir a dose máxima por dia. A duração do tratamento dos ensaios clínicos variou de 8 (HERSH e cols., 1995; CAMPBELL e cols., 2003) a 26 semanas (CAMPBELL e cols., 1995), tendo um tamanho amostral ≥ 50 participantes em todos os casos.

Contudo, somente o estudo de HALIKAS e cols. (1997) obteve um resultado positivo para o tratamento com CBZ. Nesse ensaio, o resultado foi baseado: (1) na urinálise para o metabólito de cocaína benzoilecgonina (BE), o metabólito em maior quantidade na urina, que tem como valor de corte 300 ng/mL sugerido pelo *National Institute on Drug Abuse*, além da presença ou ausência de anfetaminas, barbitúricos, benzodiazepínicos, canabinóides e opióides; (2) no tempo de adesão ao tratamento medicamentoso; (3) auto-relato de ter consumido a droga; e (4) escala para *fissura* que

avalia a intensidade, frequência e duração (5) segurança do medicamento. Ademais, os autores associaram esse resultado positivo aos níveis séricos de CBZ, uma vez que indivíduos com níveis mais elevados do medicamento (>6 mcg/mL) foram mais propensos a ter uma amostra negativa para BE na urina, comparados com o placebo e com os indivíduos em que os níveis séricos de CBZ estavam oscilando, porém relataram maiores efeitos colaterais. Além disso, os níveis séricos elevados foram associados, também, a poucos dias de uso de cocaína auto-relatado, menor duração da *fissura* e um efeito terapêutico melhor, comparados com o placebo.

Tabela 4. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram a carbamazepina com medicamento para o tratamento da dependência por cocaína.

Parâmetro	Ensaio Clínico*					
	1	2	3	4	5	6
via de administração	oral	oral	oral	oral	iv	oral
dose administrada (mg/dia)	200	400	400 e 800	600	ajustada para cada paciente	800
duração do tratamento (semanas)	10	8	12	12	26	8
número de participantes	82	50	150	62	63	109
participação voluntária	sim	sim	sim	sim	sim	sim
acompanhamento psicológico	sim	sim	sim	sim	sim	sim
resultado do ensaio	sem efeito	sem efeito	positivo	sem efeito	sem efeito	sem efeito

*1 = Cornish e cols., 1995; 2 = Hersh e cols., 1995; 3 = Halikas e cols., 1997; 4 = Montoya e cols., 1994; 5 = Campbell e cols., 1995; 6 = Campbell e cols., 2003.

Os demais ensaios obtiveram um resultado negativo para o uso da CBZ no tratamento da dependência por cocaína (MONTROYA e cols., 1994; CORNISH e cols., 1995; HERSH e cols., 1995; CAMPBELL e cols., 1995; CAMPBELL e cols., 2003). Esses ensaios avaliaram os seguintes parâmetros: (1) urinálise para BE; (2) tempo de adesão ao tratamento; (3) auto-relato; e (4) questionário para *fissura*.

No estudo de CAMPBELL e cols. (2003), a CBZ não aumentou a adesão ao tratamento, comparado com o placebo, e nenhum participante desistiu do estudo por conta dos efeitos colaterais do medicamento. Portanto, a CBZ pareceu ser bem tolerada, o que sugere que a falta de complacência ao tratamento não está relacionada com as características da medicação. Poucos indivíduos atingiram a concentração plasmática mínima do medicamento (>6 mcg/mL) proposta por HALIKAS e cols. (1997), sendo que os autores sugeriram que a administração do medicamento duas vezes ao dia interferiu na complacência e resultou nos baixos níveis séricos do medicamento. Portanto, foi sugerido pelos autores realizar ajustes com doses individualizadas para atingir a concentração plasmática mínima e testar a hipótese de HALIKAS e cols. (1997).

Já no estudo de HERSH e cols. (1995), que utilizou como parâmetros de avaliação resultados de EEG, arritmia respiratória e questionário para *fissura*, não teve um resultado significativo para o tratamento com CBZ. Portanto, a CBZ não aumentou a adesão ao tratamento, nem diminuiu a quantidade positiva de BE na urina e *fissura*, comparados com o placebo.

CORNISH e cols. (1995) e CAMPBELL e cols. (1995) associaram o resultado negativo ao pequeno tamanho amostral randomizado, além da não-adesão ao regime do tratamento, tendo desistências durante o ensaio. Vale ressaltar que há relatos de doses maiores de CBZ serem eficazes em reduzir a *fissura*, porém essas possuem efeitos

colaterais indesejados (MONTROYA e cols., 1994). Ademais, tanto o auto-relato, quanto o questionário para *fissura*, são parâmetros com maior viés. Os pacientes podem negar a *fissura* por não estarem cientes, cognitivamente, dos padrões de pensamento e comportamento que promovem o uso de drogas. Há relatos de que menos de 50% dos pacientes que são dependentes de cocaína podem relatar uma razão para sua recaída recente e apenas 5,6% dos pacientes citam a *fissura* como causa imediata (HERSH e cols., 1995).

5.2.2. Topiramato (TOP)

Foram realizados quatro ensaios utilizando o TOP (Tabela 5). O fármaco foi administrado por via oral em todos os casos, a dose foi de 300mg/dia, com duração de 12 semanas e, tendo um tamanho amostral ≥ 100 participantes (KAMPMAM e cols., 2013; JOHNSON e cols., 2013; UMBRICHT e cols., 2014). A exceção foi o ensaio piloto de KAMPMAM e cols. (2004), que utilizou a dose de 200 mg/dia e teve um tamanho amostral menor, de 36 participantes randomizados.

Tabela 5. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram o topiramato como medicamento para o tratamento da dependência por cocaína.

Parâmetro	Ensaio Clínico*			
	1	2	3	4
via de administração	oral	oral	oral	oral
dose administrada (mg/dia)	200	300	300	300
duração do tratamento (semanas)	12	12	12	12
número de participantes	36	100	129	113
participação voluntária	sim	sim	sim	sim
acompanhamento psicológico	sim	sim	sim	sim

resultado do ensaio	positivo	positivo	positivo	sem efeito
*1 = Kampmam e cols., 2004; 2 = Kampmam e cols., 2013; 3 = Johnson e cols., 2013; 4 = Umbricht e cols., 2014				

Dentre esses ensaios, somente o estudo de UMBRICHT e cols. (2014) não obteve um resultado positivo. O resultado foi baseado na: (1) abstinência de cocaína verificada três vezes por semana por meio dos níveis de BE na urina, (2) retenção ao tratamento, (3) escala para *fissura*, (4) escala de classificação para a retirada de opioides e (5) segurança do medicamento. Esse estudo foi realizado com pacientes que também utilizavam metadona para tratar a dependência simultânea por cocaína e opioides. Vale ressaltar que aqui foram entregues *vouchers* monetários, de acordo com o resultado das amostras de urina dos participantes, para melhorar a adesão ao estudo. O TOP se mostrou um fármaco seguro, mas não reduziu a *fissura* e nem foi eficiente em aumentar a abstinência por cocaína em pacientes que utilizam metadona, pois, segundo os autores, a dupla dependência em cocaína e opioides é uma patologia mais grave. Além disso, houve um atraso na troca dos *vouchers* pelo dinheiro oferecido como estímulo, o que pode ter contribuído para o resultado negativo.

O estudo de KAMPMAM e cols. (2013) avaliou a eficácia do TOP em pacientes que tinham dependência por cocaína e álcool, avaliando os seguintes parâmetros: (1) auto-relato de uso de álcool e cocaína, sendo que com esse parâmetro primário, os autores buscaram avaliar se o TOP seria eficaz em prevenir recaídas, (2) urinálise de BE feita três vezes por semana, (3) escala para *fissura* e, (4) escala de impressão clínica global, utilizada para avaliar a severidade dos sintomas da dependência. Nesse ensaio, os indivíduos também recebiam recompensas monetárias a cada visita, afim de melhorar a participação. Além disso, tinham que permanecer três dias consecutivos em

abstinência, para as duas drogas, antes de serem randomizados para o tratamento com o TOP. Apesar do fármaco não ter sido significativamente melhor que o placebo em prevenir as recaídas, o mesmo foi eficiente em aumentar a adesão ao tratamento e a abstinência, nas últimas três semanas do estudo. O fármaco pareceu ser efetivo em pacientes com sintomas mais severos de retirada de cocaína. Uma hipótese sugerida pelos autores para a eficácia do TOP em aumentar a abstinência seria devido aos seus efeitos ansiolíticos, que também reduz a euforia e os efeitos reforçadores da cocaína. Porém, o tamanho amostral do estudo foi pequeno e não representa toda a população real dos usuários dessa droga de abuso.

Os ensaios de KAMPMAM e cols. (2004) e JOHNSON e cols. (2013) também obtiveram resultados positivos, tendo como bases os parâmetros de: (1) urinálise para BE, (2) tempo de adesão ao tratamento medicamentoso e (3) auto-relato para *fissura*, onde o TOP foi significativamente melhor que o placebo. No estudo de KAMPMAM e cols. (2004), para o parâmetro de abstinência medido pela urinálise de BE, obteve-se um efeito significativo do TOP, que foi observado após a oitava semana, onde se completou a titulação da dose do fármaco até atingir 200mg/dia. Porém, os autores não foram capazes de dizer se o resultado observado foi um efeito dose-resposta ou simplesmente um efeito relacionado ao tempo de exposição ao fármaco. Além disso, o estudo contou apenas com uma mulher, portanto a amostra não representa a população total de dependentes por cocaína. Por ser um estudo piloto, KAMPMAM e cols. (2004) enfatizam a necessidade de um ensaio clínico maior para confirmar os resultados. Já no estudo de JOHNSON e cols. (2013), os autores ressaltam que o efeito terapêutico do TOP em aumentar a abstinência seja pela aparente habilidade de reduzir a *fissura*. Porém, vale ressaltar que a relação entre o consumo de cocaína e a *fissura* não é linear, podendo variar dependendo de quando e/ou do contexto em que a *fissura* ocorre. O

consumo de cocaína pode ocorrer na ausência da *fissura* e por outros mecanismos não mensurados no estudo, o que pode estar relacionado ao efeito terapêutico no tratamento da dependência por cocaína.

5.2.3. Gabapentina

Foram realizados três ensaios clínicos usando a gabapentina (Tabela 6). Esse fármaco foi administrado por via oral em todos os ensaios, mas a dose administrada variou de 1800 (BERGER e cols., 2005) a 3200 mg/dia (BISAGA e cols., 2006). A duração do tratamento foi de 8-10 semanas e o tamanho amostral foi de ≥ 48 participantes.

Tabela 6. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram o gabapentina como medicamento para o tratamento da dependência por cocaína.

Parâmetro	Ensaio Clínico*		
	1	2	3
via de administração	oral	oral	oral
dose administrada (mg/dia)	3200	1800	2400
duração do tratamento (semanas)	8	8	10
número de participantes	48	50	76
participação voluntária	sim	sim	sim
acompanhamento psicológico	sim	sim	sim
resultado do ensaio	sem efeito	sem efeito	sem efeito

*1 = Bisaga e cols., 2006; 2 = Berger e cols., 2005; 3 = Gonzalez e cols., 2007.

Todos os ensaios realizados não tiveram efeito, sendo esse resultado baseado nos parâmetros de: (1) urinálise para metabólitos, indicando a abstinência de cocaína, (2) auto-relato para *fissura* (BISAGA e cols., 2006; BERGER e cols., 2005), (3) escala de impressão global clínica (BERGER e cols., 2005), (4) adesão ao tratamento (BISAGA

e cols., 2006) e (5) segurança do medicamento baseados em sinais vitais, exames laboratoriais e eletrocardiograma (BERGER e cols., 2005).

BISAGA e cols. (2006) relataram que a dose de 3200 mg/dia, combinada com psicoterapia individual semanal, não foi efetiva no tratamento da dependência por cocaína. Os autores ressaltam que, quando não tem diferença entre os grupos tratado e placebo, os resultados podem ser mais difíceis de interpretar. Assim, o estudo pode não conseguir detectar pequenas diferenças entre os tratamentos. Além disso, a via de administração da cocaína (intranasal ou respiratória) é importante para a adesão ao tratamento. Há relatos de que usuários que utilizam a via intranasal aderem ao tratamento antes dos usuários que utilizam a via respiratória para administrar a droga e esses últimos, desistem mais rapidamente do tratamento.

BERGER e cols. (2005) utilizou para seu estudo, o desenho de ensaio clínico CREST. Aqui os autores fizeram uma avaliação do efeito da lamotrigina, da reserpina e da gabapentina na dependência por cocaína. Contudo, vale ressaltar que o experimentador realizou todas as manipulações dos medicamentos, incluindo a dispensação semanal e a contagem dos comprimidos. A gabapentina não teve efeito pois o fármaco não replicou os resultados positivos encontrados em outros ensaios clínicos abertos utilizando a gabapentina, e segundo os autores, esse estudo foi mais um exemplo de que estudos com essa metodologia falham em replicar os resultados positivos encontrados em ensaios clínicos abertos.

Já o estudo de GONZALEZ e cols. (2007) avaliou a eficácia clínica da gabapentina *versus* tiagabina na redução do uso de cocaína em pacientes dependentes, tratados com metadona. Além dos parâmetros citados acima, os autores utilizaram uma escala de classificação para a retirada de opioides, pois os pacientes tinham dependência por cocaína e opioides. O grupo que recebeu a gabapentina teve menor adesão ao

tratamento e não foi melhor que placebo na redução do comportamento de consumo de cocaína, em pacientes tratados com metadona. Porém, as doses menores do fármaco durante as primeiras semanas de tratamento, pareceram ter diminuído a quantidade de BE na urina, indicando que, talvez, doses menores desse fármaco possam ser mais efetivas em reduzir o consumo de cocaína.

5.2.4. Tiagabina

Foram realizados três ensaios clínicos usando a tiagabina (Tabela 7). Esse fármaco foi administrado por via oral em todos os ensaios e a dose administrada variou de 20 (WINHUSEN e cols., 2005; WINHUSEN e cols., 2007) a 24 mg/dia (GONZALEZ e cols., 2007). A duração do tratamento foi de 8-12 semanas, a depender do estudo, e o tamanho amostral foi de ≥ 17 participantes.

Tabela 7. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram o tiagabina como medicamento para o tratamento da dependência por cocaína.

Parâmetro	Ensaio Clínico*		
	1	2	3
via de administração	oral	oral	oral
dose administrada (mg/dia)	20	20	24
duração do tratamento (semanas)	8	12	10
número de participantes	17	79	76
participação voluntária	sim	sim	sim
acompanhamento psicológico	sim	sim	sim
resultado do ensaio	positivo	sem efeito	positivo

*1 = Winhusen e cols., 2005; 2 = Winhusen e cols., 2007; 3 = Gonzalez e cols., 2007

O estudo de GONZALEZ e cols. (2007), já citado acima, avaliou a eficácia clínica da gabapentina *versus* tiagabina na redução do uso de cocaína em pacientes dependentes, tratados com metadona. Teve um resultado positivo para a tiagabina tendo

como base os parâmetros já indicados acima. O fármaco reduziu o consumo de cocaína. A lenta titulação da dose até atingir a dose final de 24 mg/dia parece ter sido importante para avaliar a segurança do medicamento, pois evitou efeitos adversos. Porém, o estudo contou com algumas limitações, dentre elas o esquema de randomização dos grupos. Inicialmente, os indivíduos foram randomizados em duas doses de tiagabina (12 e 24mg/dia) e placebo, porém os autores depois trocaram a dose de 12 mg de tiagabina pela gabapentina. Além disso, os autores não utilizaram como parâmetros para o efeito terapêutico dos medicamentos, as mudanças quanto a *fissura* e nem os sintomas de retirada das drogas de abuso.

Nos estudos de WINHUSEN e cols. (2005, 2007), os autores utilizaram os seguintes parâmetros: (1) urinálise para os metabólitos, (2) efeitos colaterais, (3) segurança do medicamento (sinais vitais, exames laboratoriais, eletrocardiograma), e (4) escala de impressão global clínica, além de auto-relato para *fissura*.

No ensaio clínico de WINHUSEN e cols. (2007), apesar da tiagabina ser segura e bem tolerada pelos participantes, não houve efeito significativo do tratamento da dependência por cocaína, pois não houve redução do uso diário de cocaína e na urinálise para BE. Além disso, os autores ressaltam que os resultados da análise toxicológica qualitativa da urina, sugerem um baixo efeito da tiagabina em reduzir o consumo de cocaína. No estudo anterior pelo mesmo grupo (WINHUSEN e cols., 2005) o ensaio clínico CREST foi usado, onde os autores fizeram uma avaliação do efeito da tiagabina, sertralina e donepezila contra a dependência por cocaína. A tiagabina demonstrou efeitos significativos dentre as escalas neuropsicológicas utilizadas, pois o fármaco foi bem tolerado e sem efeitos adversos severos relatados. Porém, a tiagabina não demonstrou uma mudança significativa em relação ao placebo em termos da urinálise para metabólitos da droga. A principal limitação do estudo foi o pequeno tamanho

amostral e, portanto, a capacidade de detectar diferenças entre os grupos. Então, os autores sugerem que a tiagabina deve ser estudada em um ensaio clínico com um número maior de participantes.

5.3. Uso de antiepilético na dependência por cocaína

A avaliação do uso de antiepiléticos no tratamento da dependência por cocaína está baseada na premissa de que os mesmos podem modular, ou até eliminar, uma atividade límbica anormal supostamente induzida pela cocaína, conhecido como efeito de *kindling*. Esse termo se refere à um aumento progressivo na ocorrência de um disparo neuronal (anormal e excessivo), o qual pode ser induzido por estímulos farmacológicos ou elétricos em regiões distintas do cérebro (HALIKAS e cols., 1990). POST e cols. (1975, 1981) indicaram, inclusive, que a exposição intermitente a tais estímulos constitui um fator importante para que a sensibilização comportamental e/ou a tolerância ocorra. EIDELBERG e cols. (1963) mostraram que, em animais, as estruturas do sistema límbico, particularmente a amígdala e o hipocampo, produzem uma atividade proeminente de convulsão e de estimulações excitatórias pós-sináptica (EPSP) em resposta à administração de cocaína em altas doses. Essa atividade elétrica pode então se espalhar para fora do sistema límbico e estar associada às convulsões motoras *major*. Em humanos, o aumento progressivo da irritabilidade, inquietação, hipervigilância e paranoia, além da *fissura*, associado ao uso crônico de altas doses de cocaína pode ser devido a um efeito de *kindling* já visto em animais (JONES, 1985). Esse efeito pode resultar de alterações em neurotransmissores cerebrais (GABA e glutamato, principalmente) e expressões alteradas dos receptores que, conseqüentemente, modulam a excitabilidade cerebral, predispondo ao risco de novas crises convulsivas, quadros ansiosos e aumento da neurotoxicidade (JATLOW, 1998). De fato, o *kindling* parece ser um processo de sensibilização ao uso crônico de cocaína

(HALIKAS e cols., 1990). Além disso, a recaída, a busca/administração e o desejo persistente pela droga (*fissura*) estão baseados na plasticidade neuronal, envolvendo estruturas que medeiam respostas aprendidas ou condicionadas, tais como a amígdala, o hipocampo e o córtex pré-frontal (CORNISH e cols., 1995; CAMPBELL e cols., 1995).

Além disso, medicamentos que alteram a via GABAérgica parecem afetar os efeitos reforçadores da cocaína. Em especial, sabe-se que o aumento da neurotransmissão GABAérgica pode atenuar o aumento da liberação de dopamina no núcleo *accumbens* e no corpo estriado, induzida pela cocaína, por reduzir o disparo dopaminérgico nos neurônios da área tegmental ventral (GONZALEZ e cols., 2007). Porém, o aumento do GABA induzido por alguns antiepiléticos, como por exemplo a gabapentina, pode ser difuso e não-específico, o que pode vir a não atenuar o efeito reforçador da cocaína. Tal fato pode ser um dos motivos da falta de eficácia observada em alguns ensaios clínicos (GONZALEZ e cols., 2007).

6. Conclusões

A dependência por cocaína é um problema social e de saúde pública que acomete quase todos os países. Um dos problemas se dá pela falta de um protocolo farmacoterapêutico a ser seguido para o tratamento da dependência. Vários estudos já foram realizados, a fim de se encontrar um medicamento mais seletivo, porém, nenhum desses estudos obtiveram um resultado conclusivo sobre qual medicamento é a melhor escolha, possivelmente, porque os usuários de cocaína são muito heterogêneos e possuem outras comorbidades além da dependência.

Com a justificativa de que a cocaína poderia induzir *kindling*, e que seus efeitos reforçadores podem ser reduzidos via neurotransmissão GABAérgica, os medicamentos antiepiléticos estão sendo estudados para serem considerados uma opção de escolha de tratamento da dependência.

No presente estudo, 17 ensaios clínicos foram analisados, contendo seis diferentes antiepiléticos. Desses dois (topiramato e tiagabina) obtiveram mais resultados positivos por terem sido melhores que o placebo em reduzir os níveis de BE na urina, aumentar a adesão ao tratamento, e reduzir a *fissura*, aumentando, assim, o período de abstinência e reduzindo os efeitos reforçadores da cocaína. Porém, a *fissura*, associada ao efeito de *kindling*, mensurada e avaliada por quase todos os estudos, não é um parâmetro linear em relação ao consumo de cocaína. Além disso, os usuários de cocaína, geralmente, possuem outras comorbidades e fazem o uso da substância por diferentes vias de administração. Tais fatores podem influenciar a severidade da dependência, dificultando, assim, a seletividade do tratamento, a padronização dos parâmetros a serem avaliados e as metodologias aplicadas.

Portanto, para o planejamento de ensaios clínicos futuros, a padronização das metodologias e dos parâmetros avaliados, além da seleção de um tamanho amostral

maior e heterogêneo, devem ser considerados para verificar a real possibilidade do topiramato e da tiagabina serem utilizados como a opção para um futuro protocolo de tratamento da dependência por cocaína.

7. Referências

Alterman A.I., O'Brien C.P., McLellan A.T., August D.S., Snider E.C., Droba M., Cornish J.W., Hall C.P., Raphaelson A.H., & Schrade F.X. Effectiveness and costs of inpatient versus day hospital cocaine rehabilitation. *Journal of Nervous and Mental Disease* 182, 157-163 (1994).

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-V). Arlington, VA: American Psychiatric Association, (2013).

Amaral, João J. F. Como fazer uma pesquisa bibliográfica. Ceará: Universidade Federal do Ceará, 2007. 21 p. Disponível em: <<http://200.17.137.109:8081/xiscanoe/courses1/mentoring/tutoring/Como%20fazer%20pesquisa%20bibliografica.pdf>>. Acessado em 10 outubro, 2018.

Bisaga A., Aharonovich E., Garawi F., Levin F.R., Rubin E., Raby W.N. & Nunes E.V. A randomised placebo-controlled trial of gabapentin for cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 81, 267–274 (2006).

Berger P.S., Winhusen T.M., Somoza E.C., Harrer J.M., Mezinskis J.P., Leiderman D.B., Montgomery M.A., Goldsmith R.J., Bloch D.A, Singal B.M. & Elkashef A. A medication screening trial evaluation of reserpine, gabapentin and lamotrigine pharmacotherapy of cocaine dependence. *Addiction* 100, 58–67 (2005).

Brown E.S., Sunderajan P., Hu L.T., Sowell S.M. & Carmody T.J. A randomized, double-blind, placebo-controlled, trial of lamotrigine therapy in bipolar disorder, depressed or mixed phase and cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology* 37, 2347-2354 (2012).

Campbell J.L., Thomas H.M., Gabrielli W., Liskow B.I. & Powell B.J. Impact of desipramine or carbamazepine on patient retention in outpatient cocaine treatment: preliminary findings. *Journal of Addictive Diseases* 13, 191–199 (1995).

Campbell J., Nickel E.J., Penick E.C., Wallace D., Gabrrelli W.F., Rowe C., Liskow B. Powell B.J. & Thomas H.M. Comparison of desipramine or carbamazepine to placebo for crack cocaine dependent patients. *American Journal of Addiction* 12, 122–136 (2003).

Carrera, M.R.C., Meijler, M.M., & Janda, K.D. Cocaine pharmacology and current pharmacotherapies for its abuse. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 12, 5019-5030 (2004).

Cornish J.W., Maany I., Fudala P.J., Neal S., Poole S.A., Volpicelli P. & O'Brien C. Carbamazepine treatment for cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 38, 221–227 (1995).

Crosby R.D., Pearson V.L., Eller C., Winegarden T. & Graves N.L. Phenytoin in the treatment of cocaine abuse: a double-blind study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 59, 458–468 (1996).

Eidelberg E., Lesse H. & Gault F.P. An experimental model of temporal lobe epilepsy: studies of the convulsant properties of cocaine. In Glaser GH: *EEG and Behavior*. New York, Basic Books 272-283 (1963).

Farrokh, S., Tahsili-Fahadan, P., Ritzl, E. K., Lewin, J. J., & Mirski, M. A. Antiepileptic drugs in critically ill patients. *Critical Care* 22, 153-164 (2018).

Ferreira, P.E.M., Martini, R.K. Cocaína: lendas, história e abuso. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 23, 96-99 (2001).

Golan, David E. *Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan (2009).

Gold, M. S. *Cocaine*. New York: Plenum Medical Book Company (1993).

Gonzalez G., Desai R., Sofuoglu M., Poling J., Oliveto A., Gonsai K. & Kosten T.R. Clinical efficacy of gabapentin versus tiagabine for reducing cocaine use among cocaine dependent methadone-treated patients. *Drug and Alcohol Dependence* 87, 1–9 (2007).

Gorodetzky, H., Sahakian, B. J., Robbins, T. W., & Ersche, K. D. Differences in self-reported decision-making styles in stimulant-dependent and opiate-dependent individuals. *Psychiatry Research* 186, 437- 440 (2011).

Halikas J.A., Crosby R.D., Pearson V.L. & Graves N.M. A randomized double-blind study of carbamazepine in the treatment of cocaine abuse. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 62, 89–105 (1997).

Hersh D., Bauer L.O. & Kranzler H.R. Carbamazepine and cocaine-cue reactivity. *Drug and Alcohol Dependence* 39, 213–221 (1995).

Higgins, S. T., Budney, A. J., Bickel, W. K., Badger, G. J., Foerg, F. E., & Ogden, D. Outpatient behavioral treatment for cocaine dependence: one-year outcome. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 3, 205–212 (1995).

Jatlow, P.M.D. Cocaine: analysis, pharmacokinetics, and metabolic disposition. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 61, 105-113 (1988).

Johnson, B. A., Ait-Daoud, N., Wang, X.-Q., Penberthy, J. K., Javors, M. A., Seneviratne, C., & Liu, L. Topiramate for the treatment of cocaine addiction. *JAMA Psychiatry* 70, 1338-1346 (2013).

Jones R. The Pharmacology of Cocaine. In Grabowski: Cocaine: Pharmacology, Effects, and Treatment of Abuse. National Institute Drug Abuse 50, 34-48 (1985).

Kampman K.M., Pettinati H., Lynch K.G., Dackis C., Sparkman T., Weigley C., & O'Brien C.P. A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 75, 233–240 (2004).

Kampman K.M., Pettinattia H.M., Lyncha K.G., Spratt B.K., Wierzbickic M.R. & O'Brien C.P. A double-blind, placebo-controlled trial of topiramate for the treatment of comorbid cocaine and alcohol dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 133, 94–99 (2013).

Kushner, S.A, Dewey, S.L., & Kornetsky, C. The irreversible gamma-aminobutyric acid (GABA) transaminase inhibitor gamma-vinyl-GABA blocks cocaine self-administration in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 290, 792–802 (1999).

Marques, Ana Cecilia P. Roselli. Cocaína e crack: dos fundamentos ao tratamento. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 21, 82-83 (1999).

Minozzi S., Cinquini M., Amato L., Davoli M., Farrell M.F., Pani P.P., Vecchi S. Anticonvulsants for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4 (2015).

Montoya I.D., Levin F.R., Fudala P.J. & Gorelick D.A. Double-blind comparison of carbamazepine and placebo for treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 38, 213–219 (1995).

Nestler, E. J. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature Reviews Neuroscience* 2, 119–128 (2001).

Nestler, E. J., Hope, B. T., & Widnell, K. L. Drug addiction: a model for the molecular basis of neural plasticity. *Neuron* 11, 995–1006 (1993).

Nestler, E.J. The neurobiology of cocaine addiction. *Science & Practice Perspect* 3, 4-10 (2005).

Pesquisa da UnB mapeia consumo e origem de drogas do DF. Disponível em: <<http://www.unbciencia.unb.br/exatas/78-engenharia-quimica/47-pesquisa-da-unb-mapeia-consumo-e-origem-de-drogas-do-df>>. Acessado em 23 de agosto, 2018.

Post R.M., Kopanda R.T. Cocaine, kindling and psychosis. *American Journal of Psychiatry* 133, 627-634 (1976).

Post R.M., Kopanda RT. Cocaine, kindling and reverse tolerance. *Lancet* 15, 409-410, (1975).

Post R.M., Ballenger J.C., Uhde T.W., Putnam F.W. & Bunney W.E. Kindling and drug sensitization: implications for the progressive development of psychopathology and treatment with carbamazepine. In Sandler M: *The Psychopharmacology of Anti-Convulsants*. Oxford, Oxford University Press 16, 29-48 (1981).

Rogawski, M. A., & Löscher, W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nature Reviews Neuroscience* 5, 553–564 (2004).

Sander, J. W. The use of antiepileptic drugs-principles and practice. *Epilepsia* 45, 28–34 (2004).

Sangroula, D., Motiwala, F., Wagle, B., Shah, V. C., Hagi, K., & Lippmann, S. Modafinil treatment of cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis. *Substance Use & Misuse* 52, 1292–1306 (2017).

Sofuoglu, M., Dudish-Poulsen, S., Poling, J., Mooney, M., & Hatsukami, D. K. The effect of individual cocaine withdrawal symptoms on outcomes in cocaine users. *Addictive Behaviors* 30, 1125-1134 (2005).

UNDOC - Drug treatment in Americas. 2016. Disponível em: <<https://dataunodc.un.org/drugs/treatment/americas>>. Acessado em 21 agosto 2018.

Umbricht A., DeFulio A., Winstanley E.L., Tompkins D.A., Peirce J., Mintzer M.Z., Strain E.C. & Bigelow G.E. Topiramate for cocaine dependence during methadone maintenance treatment: a randomized controlled trial. *Drug and Alcohol Dependence* 140, 92–100 (2014).

Weiss, R. D., Mirin, S. M., & Bartel, R. L. Cocaine. American Psychiatric Press, Washington-DC, 2ª edição (1994).

Winhusen T.M., Somoza E.C., Ciraulo D.A., Harrer J.M., Goldsmith R.J., Grabowski J., Coleman F.S., Mindum G., Kahn R., Osman S., Mezinski J., Li S.H., Lewis D., Horn P., Montgomery M.A., & Elkashef A. et al. A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 91, 141–148 (2007).

Winhusen T.M., Somoza E.C., Harrer J.M., Mezinskis J.P., Montgomery M.A., Goldsmith R.J., Coleman F.S., Bloch D.A., Leiderman D.B., Singal B.M, Berger P. & Elkashef A. A placebo-controlled screening trial of tiagabine, sertraline and donepezil as cocaine dependence treatments. *Addiction*, 100, 68–77 (2005).

World Drug Report 2018. Disponível em: <<http://www.undoc.org/wdr2018/index.html>>. Acessado em 20 de agosto 2018.